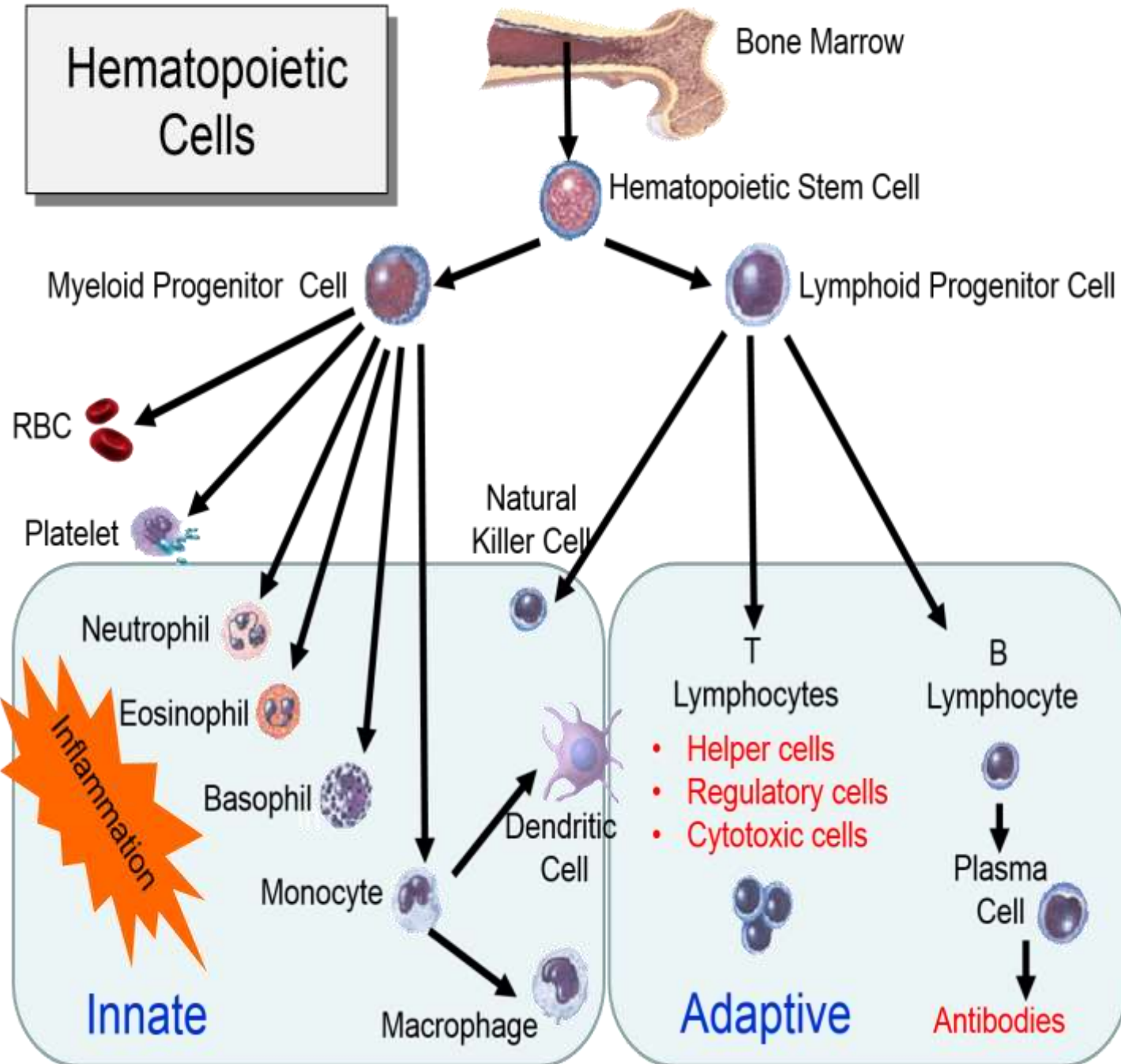




Молекулы МНС

Поскольку молекулы МНС играют фундаментальную роль в распознавании антигенов Т-клетками и связаны со многими аутоиммунными заболеваниями, важно кратко рассмотреть структуру и функцию этих молекул

Hematopoietic Cells





Основы адаптивного иммунитета:

- В- и Т-лимфоциты экспрессируют на своей поверхности рецепторы, способные распознавать чужеродные антигены.

- Рецепторы В-лимфоцитов могут распознавать антиген самостоятельно.

- ◆ Рецепторы Т-лимфоцитов распознают антиген (или фрагменты антигена = эпитоп) из чужеродных белков, если он экспрессируется на поверхности других соматических или иммунных клеток.

Эти антигенные фрагменты должны быть вставлены в «бороздку или борозду» специальных молекул, экспрессируемых на поверхности других соматических или иммунных клеток, определяемых как молекулы главного комплекса гистосовместимости

- 
- Молекулы МНС были обнаружены как продукты генов, вызывающих отторжение трансплантированных органов, и их название происходит от признания того, что они отвечают за совместимость тканей между людьми.
 - Физиологическая функция молекул МНС заключается в отображении пептидных фрагментов белков для распознавания антиген-специфическими Т-клетками.

- 
- У людей гены, кодирующие основные молекулы гистосовместимости, сгруппированы на небольшом сегменте хромосомы 6, главном комплексе гистосовместимости, или комплексе человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) названном так потому, что у людей МНС-кодируемые белки первоначально выявлялись на лейкоцитах

- 
- Система HLA сильно полиморфна, что означает, что в популяции существует много аллелей каждого гена MHC, и каждый человек наследует один набор этих аллелей, который отличается от аллелей у большинства других людей. Это, составляет грозный барьер в трансплантации органов



HLA (человеческий лейкоцитарный антиген) представляет собой форму генного комплекса МНС, присутствующего в организме человека

- Он состоит примерно из 200 генов, расположенных почти вместе на хромосоме 6.
- Эти гены экспрессируются на всех ядерных клетках. Основная функция молекул HLA заключается в представлении антигенов, вырабатываемых внутри клетки, на клеточной поверхности для распознавания Т-клетками, поэтому Т-клетки могут распознавать чужеродные антигены и инициировать приобретенный иммунный ответ.
- С другой стороны, распознавание антигенов Т-клетками как собственных позволяет определить гистосовместимость.
- Однако распознавание аутоантигенов как чужеродных приводит к аутоиммунным заболеваниям.

- Гены HLA I (HLA I – A, B, C) экспрессируются соматическими клетками (кроме центральных нейронов), даже тромбоцитами. Их также называют клетками, представляющими антиген -CD8.
- Гены HLA II (HLA II –DP, DQ, DR) экспрессируются антигенпрезентирующими клетками в CD4 – специализированные клетки:

В-лимфоциты

Дендритные клетки

Макрофаги

Активированные Т-лимфоциты

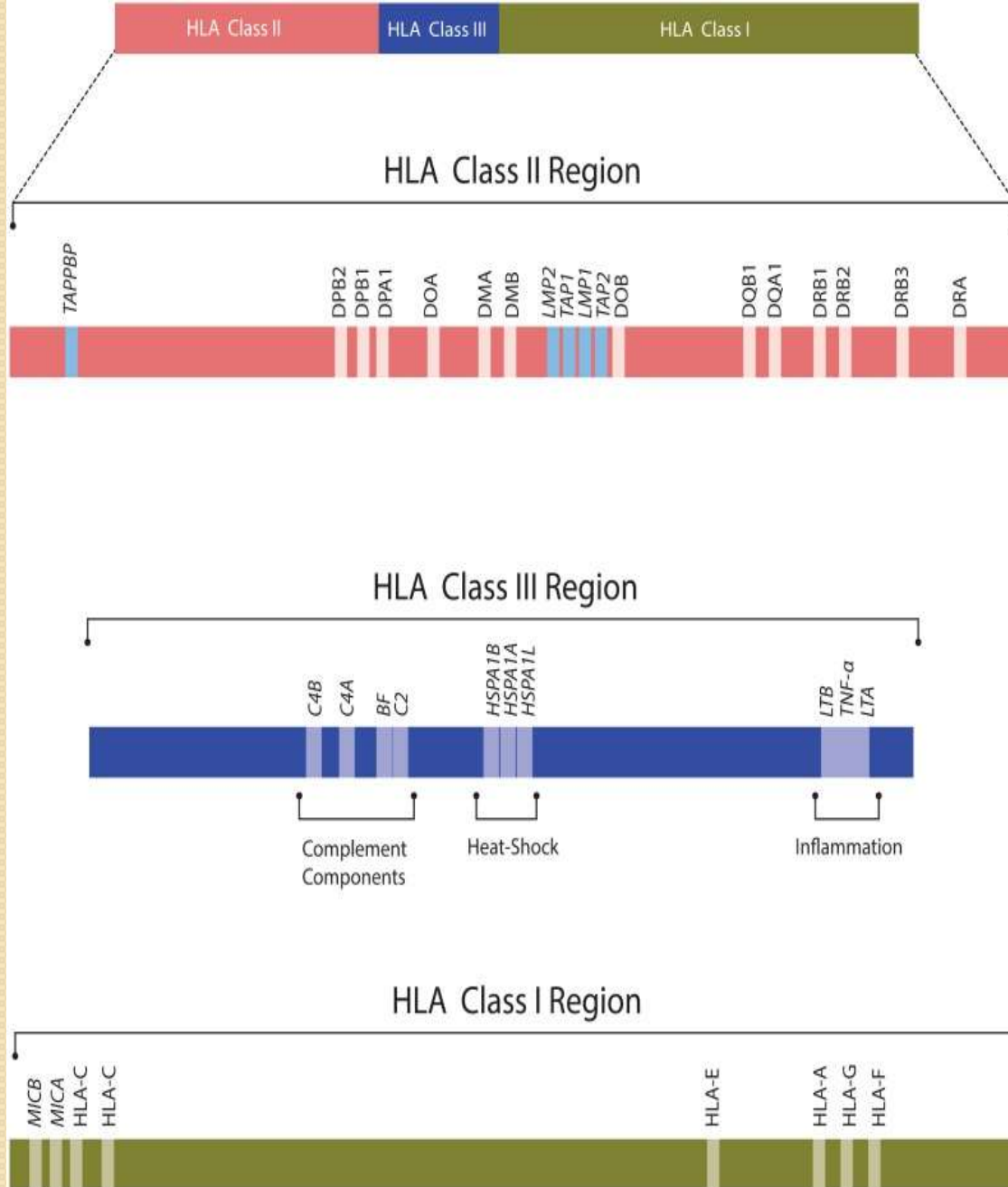
Эпителиальные клетки

Тимус

клетки Лангерганса

Эндотелиальные клетки

- 
- МНС класса I – представляет антигены Тс CD8+ лимфоцитам (цитотоксические) – экспрессируется на поверхности всех ядерных клеток
 - • МНС класса II – представляет антигены ТН CD4+ (хелперным) лимфоцитам – экспрессируется на поверхности антигенпрезентирующих клеток (АРС)



- МНС класса III • любые другие молекулы, кодируемые в области МНС • не играют никакой роли в трансплантации

Комплекс HLA является наиболее полиморфным локусом генома человека.

Двумя основными классами комплекса HLA являются класс I, который содержит гены HLA-A, HLA-B и HLA-C,

и класс II, который содержит гены HLA-D.

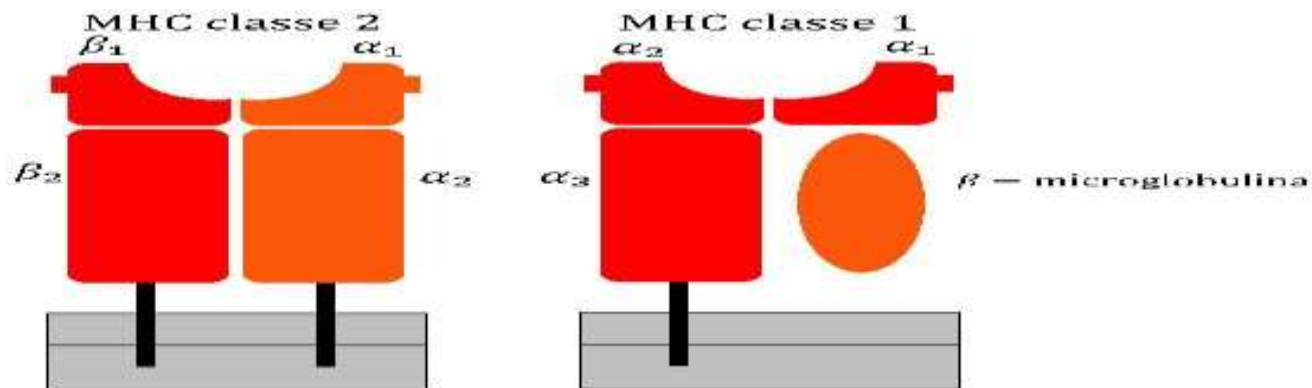
Наиболее полиморфным геном HLA является HLA-B, который на сегодняшний день имеет 425 аллелей. Кроме того, ген HLA-DRB1 имеет 289 распознаваемых аллелей, а ген HLA-A имеет 214 распознаваемых генов. База данных IPD-IMGT/HLA содержит все зарегистрированные и именованные последовательности аллелей HLA на сегодняшний день. Согласно основным генетическим принципам, дети наследуют аллели HLA от своих родителей.

для успешной трансплантации органов аллели HLA донора и реципиента должны совпадать друг с другом. Органы с несовпадающими или несобственными аллелями HLA будут отвергнуты иммунной системой.

Поэтому ученые разработали ряд методик типирования аллелей HLA у индивидуумов для различных целей, включая трансплантацию органов, тесты на отцовство для определения процента ребенка, а также для выявления носителей некоторых наследственных заболеваний, таких как рак, диабет, волчанка и др

Молекулы МНС класса I экспрессируются на всех ядерных клетках и тромбоцитах. Они кодируются тремя тесно связанными локусами, обозначенными как HLA-A, HLA-B и HLA-C . Каждая молекула МНС класса I представляет собой гетеродимер, состоящий из полиморфной α или тяжелой цепи (44 кДа), нековалентно связанной с меньшим (12 кДа) неполиморфным пептидом, называемым β 2-микроглобулином, который не кодируется внутри МНС.

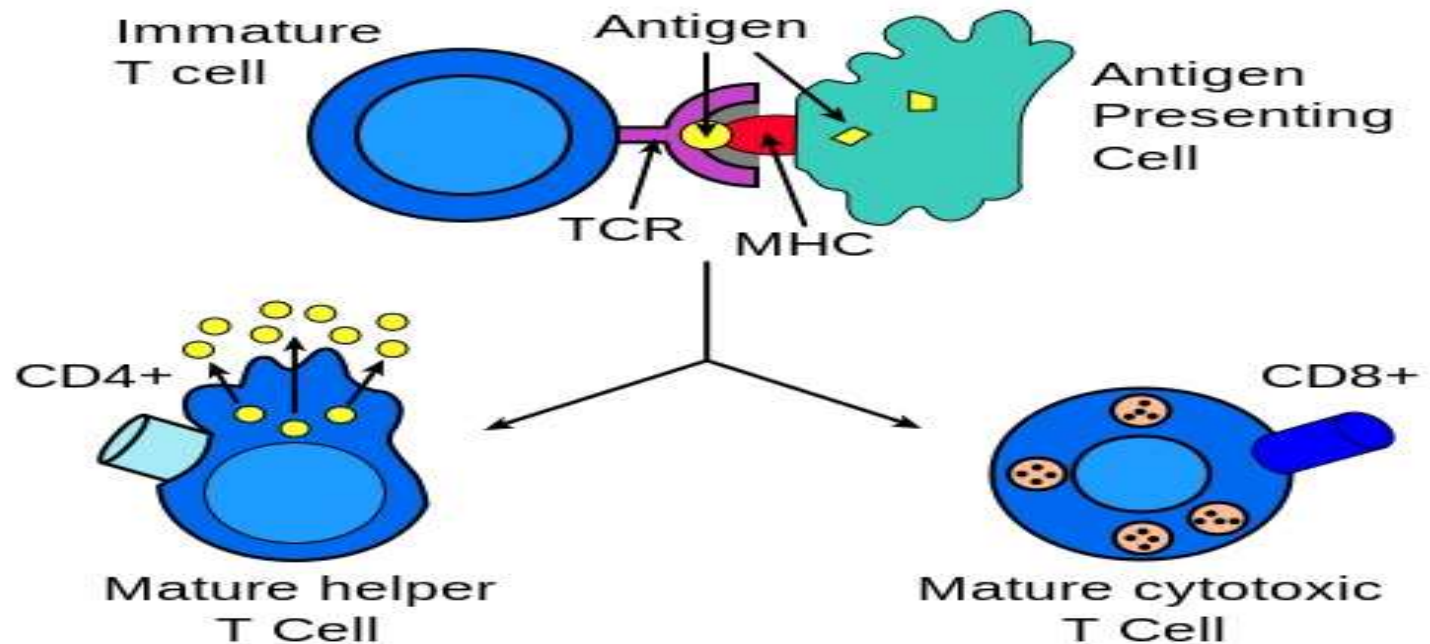
Внеклеточная область α -цепи делится на три домена: α_1 , α_2 и α_3 . Кристаллическая структура молекул класса I показала, что домены α_1 и α_2 образуют щель или бороздку, в которой связываются пептиды. Полиморфные остатки выстилают стороны и основание пептидсвязывающей бороздки; вариации в этой области объясняют, почему разные аллели класса I связывают разные пептиды.



Основная миссия МНС I и МНС II:

- МНС I – распознавание чужеродного эндоантигена и презентация чужеродного антигенного эпитопа Т-CD8-лимфоцитам посредством внутрицитозольного процессинга (деградации) – протеасомы
- МНС II – распознавание чужеродного экзоантигена и презентация чужеродного антигенного эпитопа Т-CD4-лимфоцитам посредством внутрицитозольного процессинга (деградации) – эндосомы и лизосомы.

рецептор TCR CD8 + T-клеток распознает субъединицу $\beta 2$ молекул MHC класса I,
тогда как рецептор TCR CD4 + T-клеток распознает субъединицы $\beta 1$ и $\beta 2$ молекул MHC класса II.
Молекулы MHC класса III играют физиологическую роль в иммунной системе, секретируя компоненты системы комплемента и др



Молекулы МНС класса I содержат пептиды, полученные из белков, таких как вирусные антигены, которые расположены в цитоплазме и обычно продуцируются в клетке, а ассоциированные с классом I пептиды распознаются CD8+ Т-лимфоцитами .

Цитоплазматические белки расщепляются в протеасомах, а пептиды транспортируются в эндоплазматический ретикулум (ЭР), где пептиды связываются с вновь синтезированными молекулами класса I. Нагруженные пептидами молекулы МНС связываются с β 2-микроглобулином с образованием стабильного тримера, который транспортируется на поверхность клетки.

Неполиморфный домен α 3 молекул МНС класса I имеет сайт связывания с CD8, поэтому комплексы пептид-класс I распознаются CD8+ Т-клетками, которые функционируют как Тс . В этом взаимодействии TCR распознает комплекс МНС-пептид, а молекула CD8, действуя как корецептор, связывается с тяжелой цепью класса I

Таким образом, CD8+ цитотоксические Т-клетки распознают пептиды, которые продуцируются цитоплазматическими микробами (обычно вирусами) или в опухолях, и убивают клетки, несущие эти инфекции, или опухолевые клетки.

Поскольку Т-клетки CD8+ распознают пептиды только в том случае, если они представлены в виде комплекса с собственными молекулами МНС класса I, говорят, что Т-клетки CD8+ являются ограниченными МНС класса I. Поскольку одной из важных функций CD8+ является устранение вирусов, которые могут инфицировать любую ядродержащую клетку, вполне логично, что все ядродержащие клетки экспрессируют молекулы HLA класса I и могут взаимодействовать с CD8+ Т-клетками.

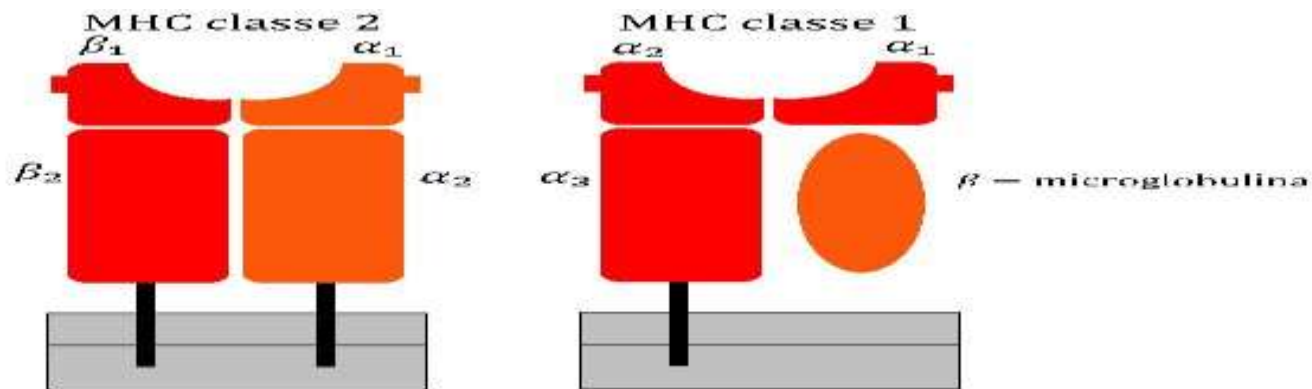
Эндоантигены будут обрабатываться МНС типа I.

Экзоантигены будут обрабатываться МНС типа II.

Молекулы МНС класса II кодируются в области, называемой HLA-D, которая имеет три подобласти: HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR.

Каждая молекула класса II представляет собой гетеродимер, состоящий из нековалентно связанных α -цепи и β -цепи, обе из которых являются полиморфными. Каждая внеклеточная часть α - и β -цепей имеет по два домена: α_1 , α_2 и β_1 , β_2 . Кристаллическая структура молекул класса II показала, что, подобно молекулам класса I, они имеют щели, связывающие пептиды, обращенные наружу.

Эта щель образована взаимодействием доменов α_1 и β_1 , и именно в этой части различается большинство аллелей класса II. Таким образом, как и в случае молекул класса I, полиморфизм молекул класса II связан с дифференциальным связыванием антигенных пептидов.



Молекулы МНС класса II представляют антигены, которые интернализуются в везикулы и обычно происходят из внеклеточных микробов и растворимых белков. Интернализованные белки протеолитически расщепляются в эндосомах или лизосомах.

Пептиды, образующиеся в результате протеолитического расщепления, затем связываются с гетеродимерами класса II в везикулах, и стабильные комплексы пептид-МНС транспортируются на поверхность клетки.

Домен β_2 класса II имеет сайт связывания с CD4, поэтому комплекс класса II-пептид распознается CD4+ Т-клетками, которые функционируют как хелперные клетки. В этом взаимодействии молекула CD4 выступает в роли корецептора. Поскольку CD4+ Т-клетки могут распознавать антигены только в контексте собственных молекул класса II, их называют МНС-рестриктированными по классу II. В отличие от молекул класса I, молекулы МНС класса II в основном экспрессируются на клетках, которые представляют проглоченные антигены и реагируют на помощь Т-клеток (макрофаги, В-лимфоциты и дендритные клетки).

Важные особенности:

- ◆ Линейные эпитопы распознаются Т-лимфоцитами.
- ◆ Конформационные эпитопы, как структуры, экспрессируемые гибким участком третичного антигена путем слияния аминокислотных остатков (в среднем 10-16) из разных петель белка, распознаются В-лимфоцитами.
- Наличие одинаковых эпитопов на разных антигенах усиливает явление перекрестной реакции антигенов.

Презентация антигенного эпитопа лимфоцитами МНС I CD8

Чужеродные антигены, процессируемые МНС I, представляют собой внутриклеточные антигены, полученные из вирусов, аномальные белки, хранящиеся в цитозоле, аномальные белки, синтезируемые рибосомами, и т. д. Сборка молекул класса I с антигенными пептидами требует координации нескольких процессов:

Образование путем расщепления в протеосоме пептидов, содержащих антигенный эпитоп меньших размеров по сравнению с исходными.

Их транспорт в эндоплазматический ретикулум.

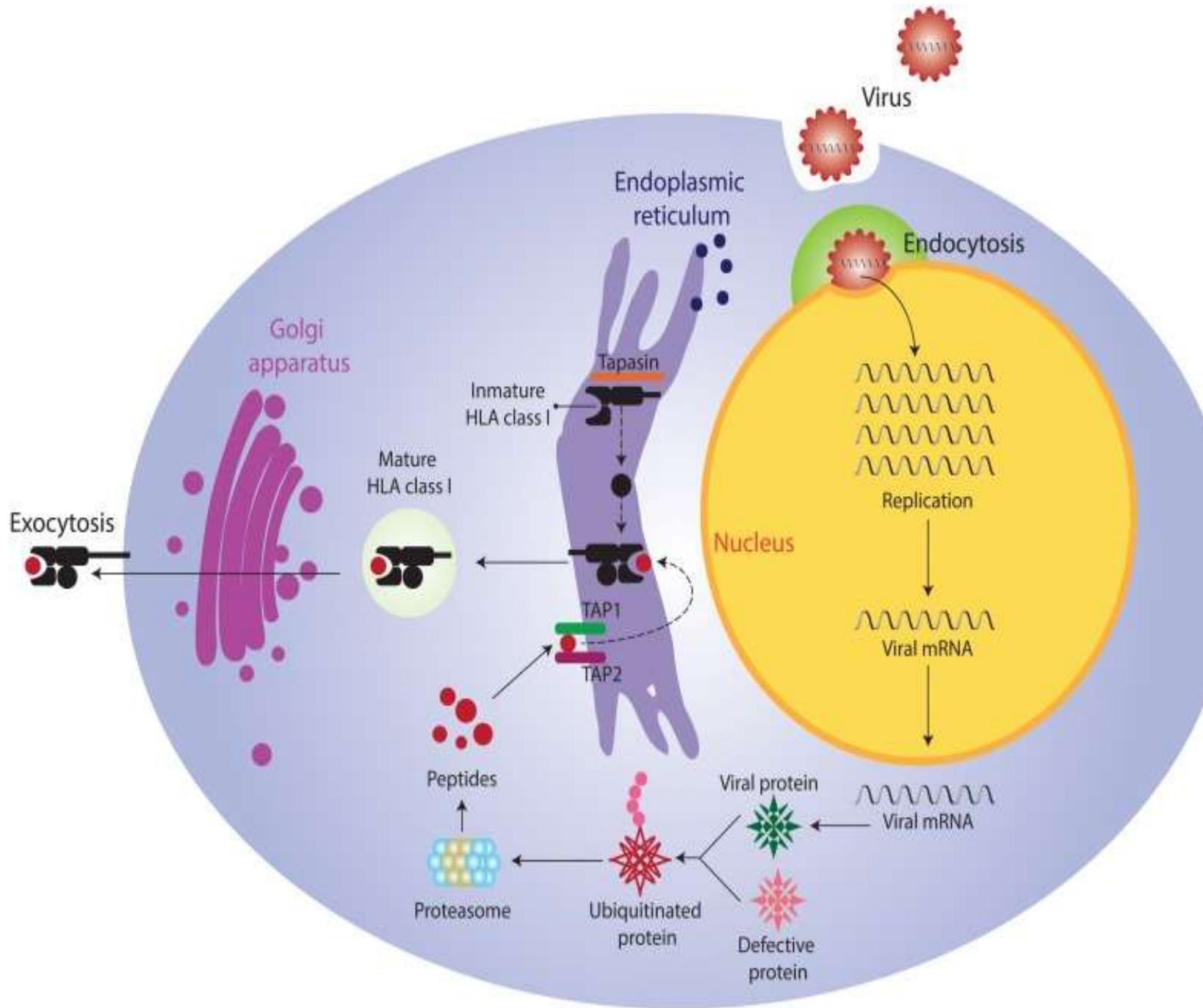
Их **нагрузка в области развивающихся** молекул класса I в эндоплазматическом ретикулуме.

Многие из этих полипептидов убиквитинированы, поэтому маркированы для деградации в протеасоме. Латинское: *ubique*- вездесущий

Транспорт белка в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР) осуществляется двумя путями, ТАР-1 и ТАР-2, процесс, в котором используется энергия АТФ. (ТАР – процессинг ассоциированного с транспортером антигена).

- ▶ Молекулы HLA I синтезируются в рибосомах и перемещаются в ER, где они структурно собираются упорядоченным образом и связывают пептиды, транспортируемые ТАР, процесс, которому способствует гликопротеин под названием Tascina.

- ▶ Комплексы, образованные HLA I и пептидами, покидают ER и перемещаются через аппарат Гольджи к мембране, где они подвергаются экзоцитозу и **впоследствии распознаются CD8-лимфоцитами**



Презентация антигенного эпитопа MHC II лимфоцитам CD₄ю

Чужеродные экзоантигены (экзогенные белки, полученные из внеклеточных патогенов) встраиваются в антигенпрезентирующую клетку путем фагоцитоза или интернализации, где в эндосомах (они часто сливаются с лизосомами) они деградируют до более мелких белков.

СПА (антигенпрезентирующие клетки) экспрессируют специальные рецепторы, которые путем интернализации обеспечат проникновение чужеродного белка в цитозоль.

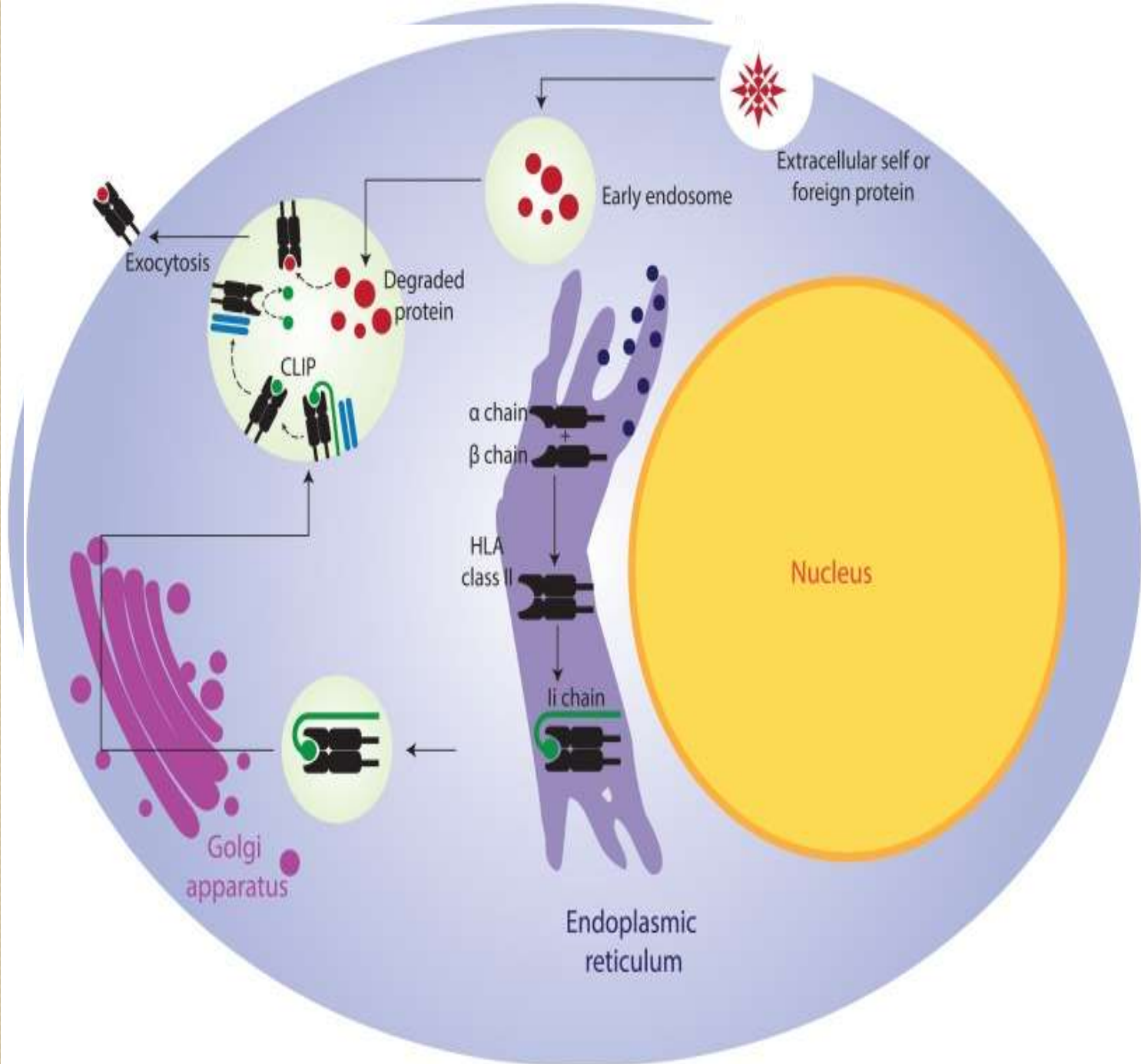
HLA II собирается в цепях RE 2 (α и β) в ассоциации с униморфогенной белковой цепью, определяемой как инвариантная цепь (Li), взаимодействие которой стабилизирует структуру HLA II.

Li закрепляется в мембране ER, а цитозольная часть направляет внутриклеточную сортировку молекул MHC II, которые затем проходят через аппарат Гольджи в компартмент HLA II, и белок Li впоследствии деградирует.

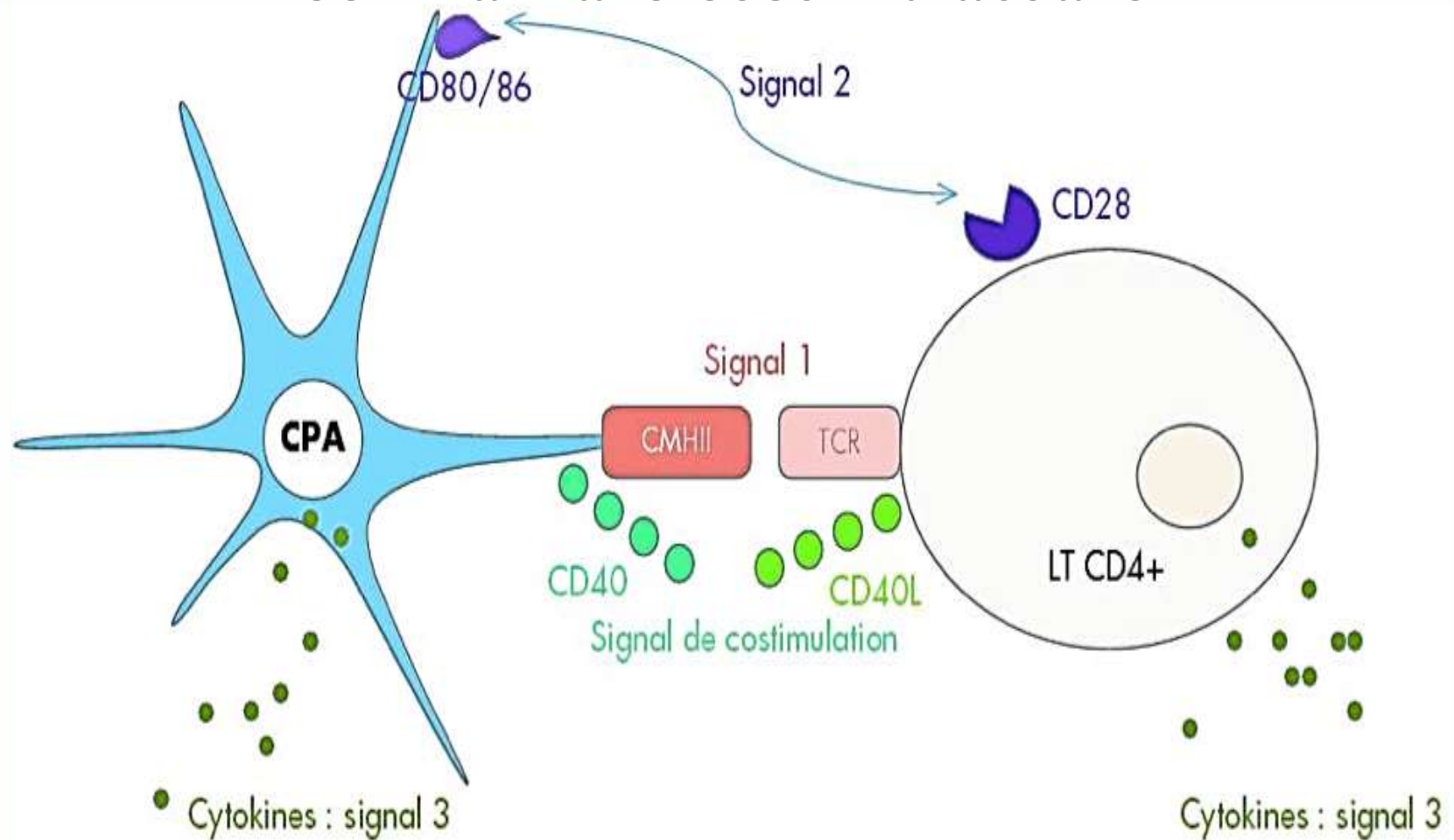
Деградация белка LI позволит ассоциировать молекулу MHC II с экзогенным белком, полученным в результате процессинга экзогенного антигена в эндосоме-лизосоме.

Катепсины являются важными протеазами в деградации не только экзогенного антигена, но и инвариантной цепи в компартменте MHC II с образованием белка из 24 аминокислот, названного CLIP (ассоциированный с классом II инвариантный пептид).

Комплекс MHC II и антиген, содержащий специфический эпитоп, подвергают экзоцитозу и воздействию CD4-лимфоцитов для распознавания.

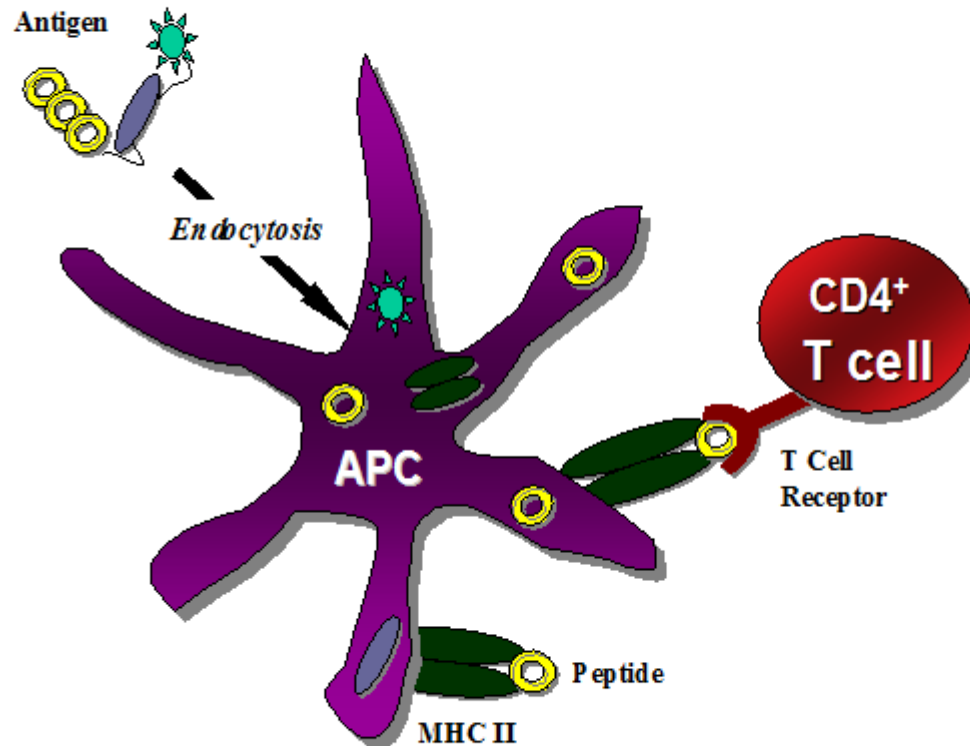


Sistemul CD40 L/CD40 R - un sistem de semnalizare costimulatorie



Signaux 1, 2 et 3 → Activation du LT CD4+

T cell Recognition of Antigen on an APC



Кросс-презентация – Профессиональные антигенпрезентирующие клетки (APC) могут представлять экзогенный антиген наивным CD8 Т-лимфоцитам, используя цитозольный и вакуолитический пути. Под действием гамма-интерферона некоторые соматические клетки могут презентовать MHC II.

Цитозольный путь: После фагоцитоза с помощью CPA экзоантиген процессируется (деградирует) в протеосоме. Затем антиген транспортируется в ER через TAP-каналы, где он обрабатывается (расщепляется) аминопептидазами и затем загружается для взаимодействия с молекулами MHC I.

Вакуолитический путь:

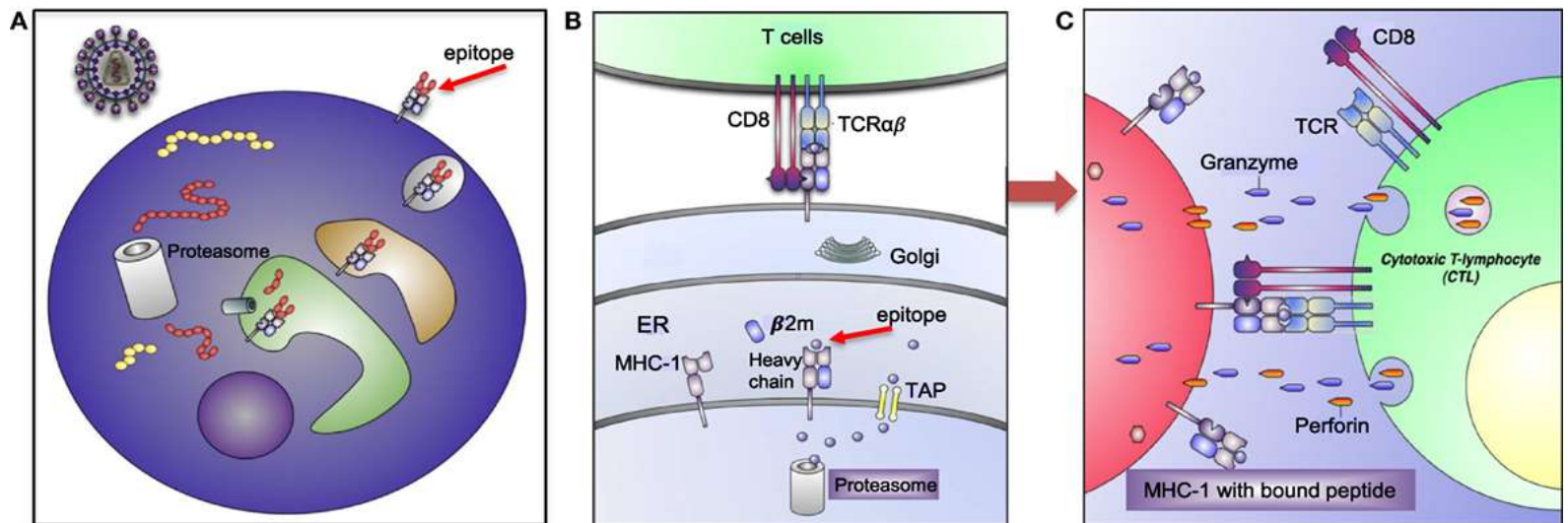
Интернализированные антигены расщепляются катепсином S в фagosоме и впоследствии загружаются в комплекс HLA I. Впоследствии комплекс MHC I и эпитопный антиген направляются на CPA-мембрану по механизму вакуолитической рециркуляции, при котором Ag распознается T-CD8. В CPA могут работать оба пути презентации антигена.

Некоторые гены MHC I могут экспрессировать молекулы, оказывающие различное влияние на адаптивную иммунную систему, например: HLA-G, который играет роль в защите плода от агрессивного иммунного ответа матери. HLA-E, который представляет пептиды для некоторых рецепторов естественных клеток-киллеров [NK].

МНС I – инфицированная клетка – эндоантиген – презентация эпитопа
CD8 (цитотоксический лимфоцит) – распознавание эпитопа
гликопротеиновым рецептором CD8 – высвобождение: Перфорин:
смерть - цитолиз

Гранзимы А и В: смерть - апоптоз (гранзим В)

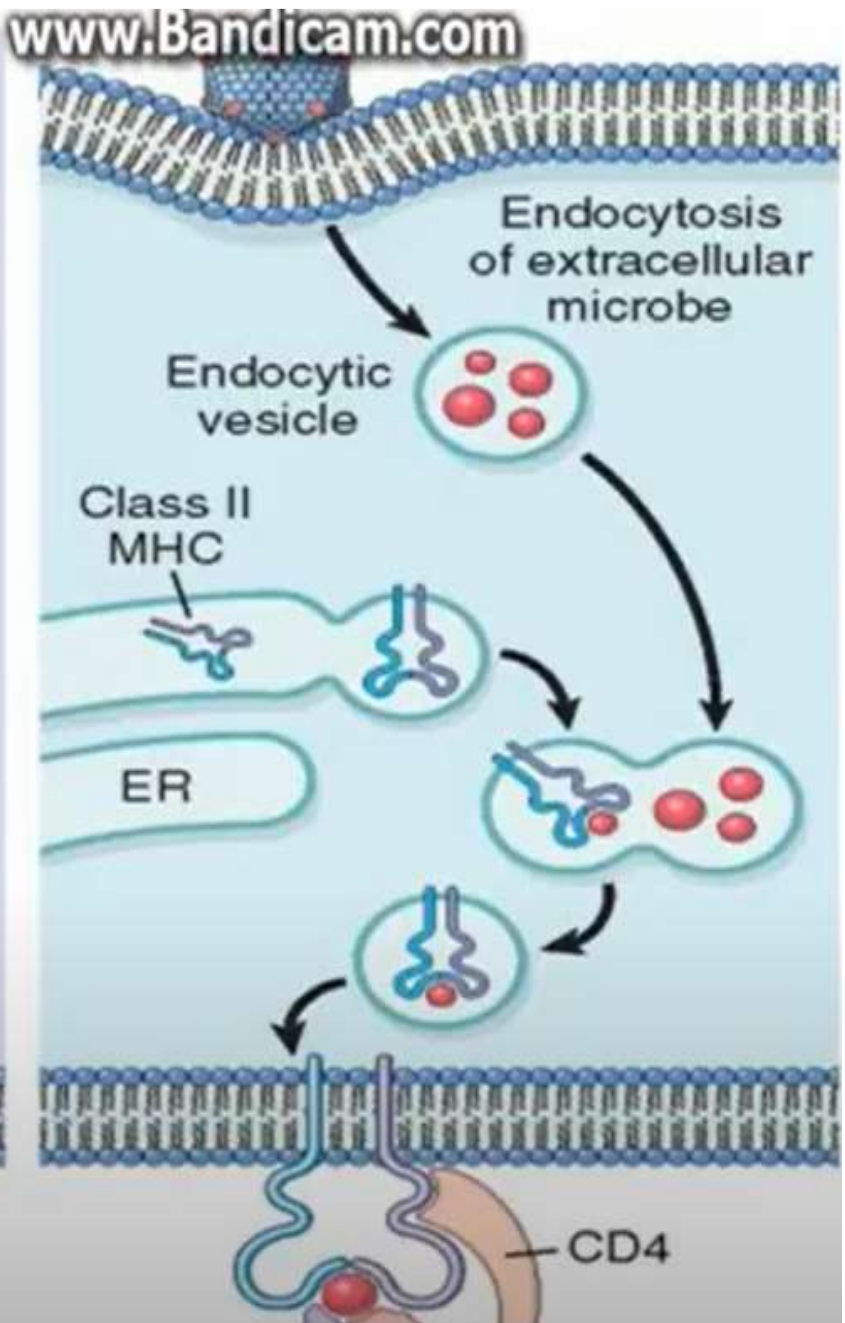
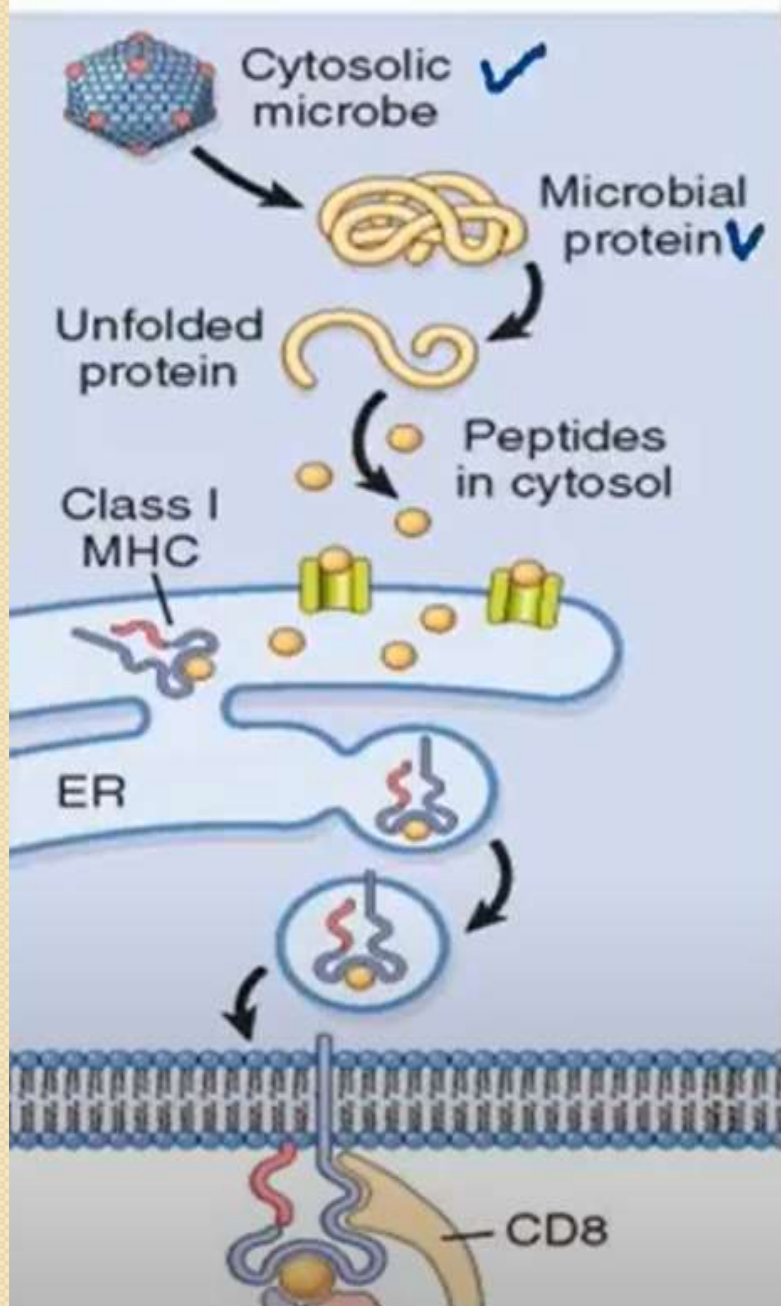
TCR – рецептор антигенного эпитопа CD8 - рецептор МНС I



CD8 Т-клетки станут активированными, если они узнают как чужеродный антиген через специфический рецептор, так и антиген молекул МНС I через молекулы CD8.

Если молекулы МНС I на поверхности соматических клеток скомпрометированы, то скомпрометирована активация CD8 Т-лимфоцитов, что повлияет на уничтожение инфицированных клеток и опухолевых клеток.

CD8 представляют собой молекулы Т-CD8 с костимулирующим эффектом. Аналогичным образом осуществляется и действие распознавания экзоантигена Т-CD₄-лимфоцитами. Связывание CD-4 с МНС II приводит к высвобождению различных цитокинов из Т-хелперных лимфоцитов (CD₄).



Клетки-киллеры (NK) экспрессируют специфические рецепторы для молекул МНС I: NK-иммуноглобулинподобный рецептор (KIR) – киллер-иммуноглобулин-рецептор
NK-клетки обрабатывают рецептор, который ингибирует активность KIR, чтобы избежать возможной атаки NK на нормальные клетки.

NK могут атаковать аномальные (инфицированные, опухолевые) клетки, которые экспрессируют редуцированные молекулы МНС I, что приводит к некомпетентности CD8.

Следовательно, цитолитическое действие NK на инфицированную клетку или опухолевую клетку может компенсировать низкую активность CD8 при некомпетентности HLA I.

Трансплантация органов (например, почки, гематогенного костного мозга) — состояние, при котором молекулы МНС I донорского трансплантата не распознаются CD8 и CD4 Т-лимфоцитами как свои собственные, что может привести к разрушению пересаженных клеток и отторжению трансплантата цитолизом, апоптозом и запуском воспалительной реакции

Коррекция между молекулами HLA-A, HLA-B и HLA-DR является важным и решающим условием предотвращения отторжения трансплантата. Роговичные трансплантаты не требуют такой подгонки до тех пор, пока воспалительный процесс не создаст условия для доступа Т-лимфоцитов (CD4) к трансплантату.

Виды трансплантатов:

Автографы (пересадка кожи с одного участка тела на другой).

Изотрансплантаты (перенос тканей между людьми с одинаковым генетическим статусом, например, близнецами).

Аллотрансплантаты или гомотрансплантаты (пересадка ткани от одного человека другому человеку того же вида).

Ксенотрансплантаты или гетеротрансплантаты (трансплантация тканей между разными видами биологических организмов).

Механизмы разрушения трансплантата и время: Активные Т-клетки CD8 – модель клеточной гиперчувствительности IV типа.

В-лимфоциты, которые будут продуцировать антитела – модель гуморальной гиперчувствительности II типа (антителоподдерживаемая цитолитическая реакция, а также классическая активация комплемента и опсонизация).

- ▶ Гиперреактивное отторжение – первые несколько часов
- ▶ Острое отторжение – 10-30 дней
- ▶ Хроническое или отсроченное отторжение – месяцы и даже годы.

Локус III МНС также содержит гены, кодирующие некоторые компоненты комплемента и цитокины фактора некроза опухоли (TNF) и лимфотоксина, а также некоторые белки, которые не играют очевидной роли в иммунной системе.

Локус класса II МНС содержит гены, которые кодируют многие белки, участвующие в процессинге и презентации антигена, такие как компоненты протеасомы, переносчик пептидов и молекула, подобная классу II, которая облегчает связывание пептида с молекулами класса II.

Молекулы МНС играют ключевую роль в регуляции иммунных ответов, опосредованных Т-клетками, несколькими способами.

Во-первых, поскольку разные антигенные пептиды связываются с разными молекулами главного комплекса гистосовместимости, из этого следует, что у индивидуума возникает иммунный ответ против белкового антигена только в том случае, если он или она наследует гены для тех молекул главного комплекса гистосовместимости, которые могут связывать пептиды, полученные из белкового антигена и представить его Т-клеткам.

Последствия наследования данного гена МНС (например, класса II) зависят от природы антигена, связанного с молекулой класса II. Например, если антиген представляет собой пептид из пыльцы амброзии, индивидуум, который экспрессирует молекулы класса II, способные связывать антиген, будет генетически предрасположен к аллергическим реакциям на пыльцу.

Напротив, унаследованная способность связывать бактериальный пептид может обеспечивать устойчивость к инфекции, вызывая защитный гуморальный ответ.

Во-вторых, разделяя цитоплазматические и интернализованные антигены, молекулы МНС обеспечивают правильный иммунный ответ против различных микробов — Т с - против цитоплазматических микробов, а антитела и макрофаги (оба активируются Т-хелперами) против внеклеточных микробов.

Мутации в генах HLA и частота различных соматических заболеваний HLA-МНС I (A, B, C)

HLA-B27 – вариант гена HLA-B (8% в популяции)

HLA-B27 — 26 аллелей, кодирующих 24 подсемейства белков. HLA-B2701 – HLA-B2725

Ген HLA-B27 связан с высокой частотой ревматических заболеваний, таких как:

- ◆ Анкилозирующий спондилит (мужчины > женщины = 8:1) HLA-B27 > 80%
 - ◆ Псориатический артрит
 - ◆ Реактивный артрит
- Для этих заболеваний HLA-B27 является важным диагностическим маркером!
- ген HLA-B27 не встречается у японцев, поэтому для этой этнической группы полезны другие маркеры.

HLA-B27 Ген HLA B27 также связан с увеитом (> 70%) и колитом Крона. На патогенетическом уровне:

Правдоподобная теория: Ген изменяет структуру кишечного микробиома (триллионы бактерий, вирусов, грибов и т. д.).

Он контролирует иммунную систему, и HLA-B27 может нарушить ее функциональную природу.

Пациенты с АС (анкилозирующим спондилитом) имеют менее разнообразный микробиом с более вредными бактериями и кишечным барьером, который может позволить токсинам и микробам перемещаться через кишечный барьер, вызывая воспалительную реакцию.

Доказательства: микробы, которые должны быть обнаружены только в кишечнике, иногда обнаруживаются в суставах пациентов с АС.

HLA-B27 На патогенетическом уровне:

гипотеза артритогенного пептида:

Когда HLA-B27 образует связь с пептидом из микробного источника, он запускает ответ Т-клеток CD8 на аутопептид со структурой, аналогичной микробному пептиду.

Доказательства этого механизма появились у пациентов, у которых развился реактивный артрит после сальмонеллезной или хламидийной инфекции, которые вызывают специфический ответ Т-клеток HLA-B27 CD8. IL-23 повышен у пациентов с HLA-B27, этот цитокин участвует в иммунно-воспалительном ответе.

HLA-B27

На патогенетическом уровне:

Правдоподобная теория – гипотеза молекулярной мимикрии:

Структурно молекула HLA-B27 наложена общими аминокислотными последовательностями с разными бактериями. Таким образом, образующиеся антитела могут реагировать не только с эпитопом микробного антигена, но и с молекулой HLA-B27, экспрессируемой на соматических клетках.

Правдоподобная теория - гипотеза рецептора

Молекула HLA-B27 используется микроорганизмами, которые ее распознают, как ворота в клетку.

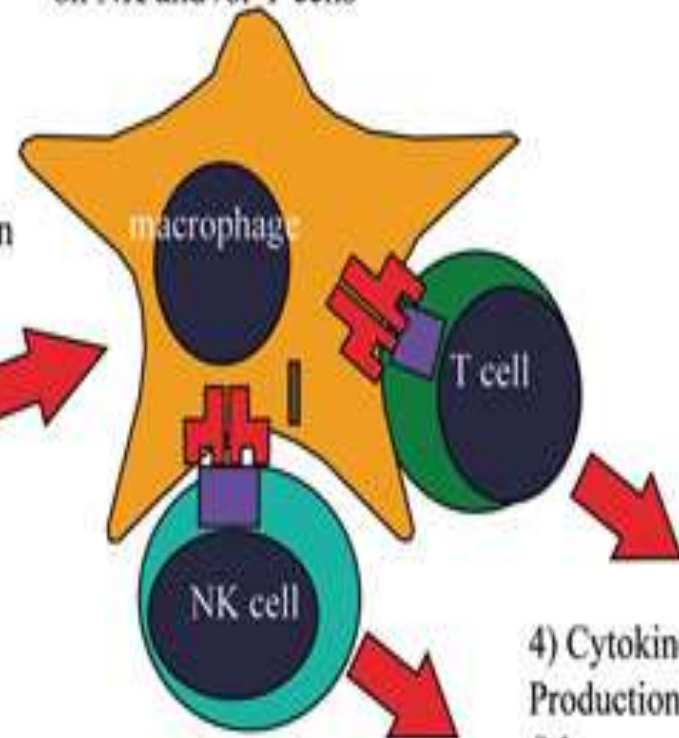
1) Infection of Monocyte/ macrophage with triggering bacteria



2) HC-B27 homodimer expression



3) Interaction of HC B27 with receptors on NK and /or T cells



4) Cytokine Production /Memory or effector function

Key



bacterium



HLA-B27



HC-B27 (homodimer)



NK receptor

Arthritis Research

Мутации в генах HLA и частота различных соматических заболеваний HLA-МНС II (DR, DP, DQ)
 Генетический полиморфизм МНС II > по сравнению с МНС I
 Наличие варианта МНС II-DRB1 связано с ревматоидным артритом.

